

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dora Jelinek**

**Indukcija ovulacije u žena sa smanjenom  
ovarijskom rezervom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; Zavodu za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc. Marine Šprem Goldštajn i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

## Popis kratica

IVF	<i>In vitro</i> fertilizacija
OR	Ovarijska rezerva
OI	Indukcija ovulacije (Ovulation induction)
DOR	Smanjena ovarijska rezerva (Diminished ovarian reserve)
TOR	Totalna ovarijska rezerva
FOR	Funkcionalna ovarijska rezerva
PR	Žene sa slabim odgovorom na induciranu ovulaciju (Poor responders)
AMH	Anti-Müllerov hormon
FSH	Folikulostimulirajući hormon
LH	Luteinizirajući hormon
GnRH	Hormon koji oslobađa gonadotropine (Gonadotropin releasing hormone)
FXS	Sindrom fragilnog X (Fragile X syndrome)
E <sub>2</sub>	Estradiol
P <sub>4</sub>	Progesteron
AFC	Broj antralnih folikula (Antral follicle count)
CCCT	Provokacijski test klomifen citratom (Clomiphene-citrate challenge test)
EFORT	Egzogeni FSH test ovarijske rezerve (Exogenous FSH ovarian reserve test)
GAST	Stimulacijski test GnRH agonistima (Gonadotropin agonist stimulation test)
RFSH	Receptor za FSH
hCG	Humani korionski gonadotropin
ET	Prijenos embrija (Embryo transfer)
hMG	Humani menopauzalni gonadotropin
GN	Gonadotropin

r-hFSH	Rekombinantni humani FSH
r-hLH	Rekombinatni humani LH
LD	Niska doza (Low dose)
ICSI	Intracitoplazmatska injekcija spermija (Intracytoplasmic sperm injection)
GnRHa	GnRH agonisti
GnRHant	GnRH antagonisti
GH	Hormon rasta (Growth hormone)
PCOS	Sindrom policističnih jajnika (Polycystic ovary syndrome)
DHEA	Dehidroepiandrosteron

## Sadržaj

### Sažetak

### Summary

<b>1. Uvod .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Ovarijska rezerva .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Definicija ovarijske rezerve .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2. Smanjena ovarijska rezerva .....</b>	<b>2</b>
<b>2.3. Etiologija smanjene ovarijske rezerve .....</b>	<b>3</b>
<b>2.4. Procjena ovarijske rezerve .....</b>	<b>5</b>
2.4.1. Klinička procjena ovarijske rezerve .....	6
2.4.1.1. Dob .....	6
2.4.1.2. Obilježja menstrualnog ciklusa .....	6
2.4.2. Statička procjena ovarijske rezerve .....	6
2.4.2.1. Serumska razina FSH .....	6
2.4.2.2. Serumska razina estradiola .....	7
2.4.2.3. Anti-Müllerov hormon (AMH) .....	8
2.4.2.4. Inhibin B .....	9
2.4.2.5. Broj antralnih folikula (AFC) .....	9
2.4.2.6. Volumen i vaskularizacija ovarija .....	9
2.4.3. Dinamička procjena ovarijske rezerve .....	10
2.4.3.1. Provokacijski test klomifen citratom (CCCT) .....	10
2.4.3.2. Egzogeni FSH test ovarijske rezerve (EFORT) .....	10
2.4.3.3. Stimulacijski test GnRH agonistima (GAST) .....	11
2.4.4. Biopsija jajnika .....	11
<b>3. Indukcija ovulacije u žena sa smanjenom ovarijskom rezervom .....</b>	<b>12</b>
<b>3.1. Menstruacijski ciklus i ovulacija .....</b>	<b>12</b>
<b>3.2. Terapijske mogućnosti u žena s DOR-om .....</b>	<b>13</b>
3.2.1. Visoke doze gonadotropina .....	13
3.2.2. Rekombinantni humani FSH .....	14
3.2.3. Rekombinantni humani LH .....	14
3.2.4. GnRH agonisti .....	15
3.2.4.1. "Luteal onset" protokol .....	15
3.2.4.2. "Stop" protokol .....	16

3.2.4.3.	<i>"Flare"</i> protokol .....	16
3.2.5.	GnRH antagonisti .....	16
3.2.6.	Letrozol i klomifen-citrat <i>"co-treatment"</i> .....	17
3.2.7.	Minimalna stimulacija .....	18
3.2.8.	Adjuvanti .....	18
3.2.8.1.	Dehidroepiandrosteron (DHEA) i testosteron .....	18
3.2.8.2.	Estrogen <i>"priming"</i> .....	19
3.2.8.3.	Hormon rasta (GH) .....	19
3.2.8.4.	Melatonin .....	19
3.2.8.5.	Aspirin .....	20
3.2.9.	Akumulacija oocita .....	20
3.2.10.	Donacija oocita .....	20
3.2.11.	Noviji pristupi .....	20
<b>4.</b>	<b>Zaključak</b> .....	<b>22</b>
<b>5.</b>	<b>Zahvale</b> .....	<b>23</b>
<b>6.</b>	<b>Popis literature</b> .....	<b>24</b>
<b>7.</b>	<b>Životopis</b> .....	<b>32</b>

## Sažetak

### **Indukcija ovulacije u žena sa smanjenom ovarijskom rezervom**

Dora Jelinek

Smanjena ovarijska rezerva se definira kao smanjenje kvalitete oocita, broja oocita ili pad reproduktivnog potencijala. Koristi se za opis žena reproduktivne dobi čiji je odgovor na stimulaciju ili fekundabilnost manja u odnosu na žene jednake dobi. Povezuje se sa suboptimalnim odgovorom na stimulaciju ovarija, nižim stopama začeća i višim stopama neuspjeha tijekom IVF postupka.

Testovi ovarijske rezerve se ne bi trebali koristiti kao samostalan kriterij na temelju kojeg se odbija provođenje metoda potpomognute oplodnje (ART) ili drugih terapijskih mogućnosti. Ako testovi ukazuju na smanjenu ovarijsku rezervu, trudnoća je manje vjerojatna, ali nije nemoguća. Osmišljeni su različiti terapijski protokoli za žene koje imaju DOR i uključuju visoke doze gonadotropina, prirodne i modificirane prirodne cikluse, estrogen "priming", dodavanje LH, lutealni antagonisti i letrozol "co-treatment", uporabu adjuvanta kao što su androgeni, hormon rasta, melatonin, aspirin te donacija oocita i potpomognuti "hatching". Noviji pristupi u žena koje su PR uključuju transplantaciju jajnika, prijenos mitohondrija i neo-oogenezu iz matičnih stanica, no potrebna su daljnja istraživanja da bi se utvrdila uloga ovih pristupa. Međutim, stope začeća su niske i često je potrebna donacija oocita.

Sigurno je da je promjena ireverzibilna i da takve žene imaju veći rizik za suboptimalni odgovor na ovarijsku stimulaciju u ART. Jedan je od vodećih uzroka neplodnosti među ženama danas. Međutim, veliki udio žena koje imaju DOR mogu začeti sa svojim oocitama pod uvjetom da im je bila dostupna individualizirana terapija.

Ključne riječi: smanjena ovarijska rezerva, indukcija ovulacije, *poor responders*, AMH, IVF

## Summary

### **Ovulation induction in women with diminished ovarian reserve**

Dora Jelinek

Diminished ovarian reserve (DOR) is defined as a decrease in the number, quality, and quantity of oocytes. It is used to describe women of reproductive age whose response to stimulation or fecundity is reduced compared to women of comparable age. It is associated with poor ovarian response to ovarian stimulation, higher cycle cancellation rates, and lower pregnancy rates during IVF.

The ovarian reserve tests (ORTs) should not be used as a sole criterion to deny Assisted Reproductive Technology (ART) or other treatments to any patients. If ORTs indicate a diminished ovarian reserve, it means that pregnancy is less likely but not impossible. Various treatment regimens have been designed to manage the patients with DOR and include high dose of gonadotropins, natural and modified natural cycles, estrogen priming, supplementation with LH, luteal antagonist and letrozole co-treatment, use of adjuncts like androgens, growth hormone, melatonin, and aspirin, as well as oocyte donation and assisted hatching. The newer approaches in poor responders include ovarian transplantation, mitochondrial transfer and stem cell based neo-oogenesis, but more research is needed to establish the role of these approaches. Pregnancy rates are, however, poor and often these patients require oocyte donation.

The one thing certain about DOR is that it is irreversible and that these women are at risk of poor ovarian response to ovarian stimulation in ART. It is one of the leading causes of infertility in women today. However, many women with DOR may conceive with their own oocytes, if they are given individualized treatment that is tailored for their profile.

Keywords: diminished ovarian reserve, ovulation induction, poor responders, AMH, IVF



## 1. Uvod

Pojam smanjene ovarijske rezerve se odnosi na smanjenje broja i kvalitete oocita te smanjenje reprodukcijskog potencijala. Klinički će se manifestirati kao prolongacija prosječnog vremena potrebnog za postizanje začeca. Povezuje se sa ženama reproduktivne dobi, koje imaju regularne menstruacije, ali reduciranu fekundabilnost ili smanjen odgovor na ovarijsku stimulaciju.

Velike izazove u reprodukcijskoj endokrinologiji i liječenju neplodnosti predstavljaju upravo smanjena ovarijska rezerva, starenje jajnika i porast prosječne dobi majke pri prvoj trudnoći koja sa sobom nosi rizik da različiti čimbenici oštete reprodukcijsko zdravlje žene. Unatoč tome što je malo poznato o etiologiji i terapijskim mogućnostima u žena sa smanjenom ovarijskom rezervom, zna se da je promjena ireverzibilna te povećava rizik za pojavu slabog odgovora na indukciju ovulacije u metodama potpomognute oplodnje. Iz tih razloga postoji potreba za daljnjim istraživanjem i razvojem metoda potpomognute oplodnje, a zahvaljujući postojanju vrlo pouzdanih laboratorijskih testova i markera za procjenu stanja ovarijske rezerve olakšan je odabir prikladne terapijske opcije za žene u kojih je utvrđena smanjena ovarijska rezerva.

Cilj ovog rada je istražiti različite terapijske protokole u žena sa suboptimalnim odgovorom na indukciju ovulacije, usporediti ishode liječenja, koji su postignuti u induciranim ciklusima, sa ishodima dobivenim u prirodnim ciklusima te utvrditi uspješnost suvremenih terapijskih mogućnosti za žene sa smanjenom ovarijskom rezervom.

## **2. Ovarijska rezerva**

### **2.1. Definicija ovarijske rezerve**

Ovarijska se rezerva odnosi na broj i kvalitetu oocita koje su sposobne, u razdoblju reproduktivne dobi, proizvesti dominantni folikul u folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa. Procjenu ovarijske rezerve moguće je koristiti za predviđanje preostalog reproduktivnog potencijala te za procjenu ishoda uporabe metoda potpomognute oplodnje, kao npr. *in vitro* fertilizacije (IVF) (1).

Termin ovarijske rezerve koji se na široko koristi u svijetu, zapravo nije do kraja definiran i vrlo često se pogrešno upotrebljava. Kumulativna hipotetska vjerojatnost začeća ovisi o kompletnom folikularnom bazenu, odnosno o totalnoj ovarijskoj rezervi (TOR) (2). Iz razloga što se TOR smanjuje s dobi žene (3), drugi česti termin koji se upotrebljava za opis reproduktivnog kapaciteta je "ovarijska dob". TOR se većinom sastoji od primordijalnih folikula i u manjoj mjeri od rastućih antralnih folikula, koji su probuđeni iz latentne faze za novu folikulogenezu te upravo oni predstavljaju funkcionalnu ovarijsku rezervu (FOR). U skladu s navedenim, pojam smanjene ovarijske rezerve se zapravo odnosi na smanjenje funkcionalne ovarijske rezerve.

### **2.2. Smanjena ovarijska rezerva (diminished ovarian reserve – DOR)**

Smanjena ovarijska rezerva je termin koji se koristi za smanjenje kvalitete oocita, broja oocita ili pad reproduktivnog potencijala.

Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE) objavilo je Bologna kriterije 2011.godine kako bi se omogućila standardizacija definicije smanjene ovarijske rezerve.

Dva od tri slijedeća kriterija moraju bit zadovoljena:

- 1) uznapredovala dob majke (>40 godina) ili drugi rizični čimbenik za DOR,
- 2) slab odgovor ovarija u prethodnom stimuliranom ciklusu ( $\leq 3$  oocite u standardnom konvencionalnom protokolu) i
- 3) abnormalan test za procjenu ovarijske rezerve (npr. AFC, AMH).

### 2.3. Etiologija smanjene ovarijske rezerve

Starenje jajnika je kontinuirani proces koji započinje već prije rođenja i traje do menopauze. Primordijalni folikuli se razvijaju i množe od 16. do 24. tjedna unutar materničnoga života kada ih je i najviše, u oba jajnika 6 do 7 milijuna. Od sredine fetalnog života pa do menopauze bilježi se trajno smanjenje broja folikula što se naziva atrezija folikula. Prema Wallaceu i Kellseyu (4), novorođena djevojčica po ovariju ima između 35000 do 2,5 milijuna folikula te značajno manji broj istih u doba pojave menarhe, a broj folikula koji će u pojedinom ciklusu ući u proces rasta i sazrijevanja varira od 100 do 7500 s najvećim vrijednostima u prosječnoj dobi od 14 godina. O broju folikula u doba menarhe kao i o broju folikula koji u pojedinom ciklusu rastu i sazrijevaju, ovisi totalna ovarijska rezerva i broj folikula za buduću folikulogenezu. Uočen je bifazični eksponencijalni pad broja folikula - spori pad od rođenja do 38. godine, a nakon toga brža stopa starenja jajnika. Prema tom matematičkom modelu (5), moguće je predvidjeti očekivanu dob žene u kojoj će nastupiti menopauza. Ako se smanji broj folikula za 50% prije 30. godine, menopauza će nastupiti s 44. godine, a za svaku naknadnu godinu u kojoj se zabilježi pad broja folikula na 50%, nastupa 0,6 godine kasnije.

Osim dobi, spominju se brojni drugi čimbenici koji mogu uzrokovati depleciju broja folikula u jajniku tijekom reproduktivne dobi.

Poznato je da endometriom i njegovo kirurško uklanjanje utječu na ovarijsku rezervu jer se prema rezultatima istraživanja (6) postoperativno bilježi značajan pad razine cirkulirajućeg AMH te histološke promjene i smanjena gustoća folikula u kori jajnika s endometriomom (7).

Antitumorski lijekovi djeluju na stanice u organizmu koje se dijele, tj. prolaze proces mitoze. Prokarbazin i alkilirajući lijekovi kao što su ciklofosamid, klorambucil i drugi, djeluju gonadotoksično i mogu uzrokovati neplodnost (8, 9, 10). Zračenje zdjelice također uzrokuje depleciju jajnih stanica, ovisno o dobi žene, dozi zračenja i površini polja koje se zrači, dok zračenje mozga ponekad rezultira poremećajima osi hipotalamus-hipofiza-ovarij (11).

Sindrom fragilnog X(FXS) najčešći je uzrok nasljedne mentalne retardacije koji nastaje zbog mutacije gena FMR1 (engl. fragile X mental retardation), a očituje se produljenjem broja tripleta CGG. Prema Kronquistu (12), premutacijom (PM) se smatra broj tripleta CGG od 55 do 200, a Rohr (13) dokazuje da žene koje su nosioci PM imaju sniženu vrijednost AMH već u dobi od 18 godina, što govori u prilog povezanosti FXS i DOR.

Pušenje cigareta povećava rizik za pojavu preuranjene menopauze i uočena je povećana proizvodnja adrenalnih androgena te inhibicija aromataze u žena koje puše. Iako se ne zna koja je komponenta dima cigarete odgovorna za pojavu tih promjena, smatra se da je glavna problematika u premenopauzalnih žena poremećaj otpuštanja gonadotropina i preživljavanje folikula, dok je promjena u perifernom metabolizmu ključna u postmenopauzalnih žena (14). Kinney (15) navodi da žene koje puše imaju povišene razine FSH, jednog od markera za procjenu ovarijske rezerve, što bi moglo ukazivati na ubranu atreziju oocita, smanjenu kvalitetu folikula i poremećaj regulacije osi hipotalamus-hipofiza-ovarij. Naime, zanimljivo je da se u studiji provedenoj među afroameričkim ženama navodi kako abuzus alkohola (2 ili više puta tjedno) utječe na razine AMH za razliku od aktivnog pušenja, ekspozicije komponentama cigaretnog dima *in utero* ili u djetinjstvu (16). Stoga je potrebno daljnje istraživanje učinaka okolišnih faktora i štetnih životnih navika na ovarijsku rezervu.

Iako nije do kraja razjašnjeno na koji način pogađaju ovarijsku rezervu, autoimune bolesti, kao što su sistemski eritematozni lupus, reumatoidni artritis, Hashimotov tireoiditis i druge, povezuju se sa DOR (17, 18, 19)

Sharara (20) opisuje potencijalno štetno djelovanje fitoestrogena, pesticida i herbicida, otapala i drugih industrijskih kemikalija na reproduktivno zdravlje. Stvaranje kovalentnih veza s DNA, promjene stanične proliferacije i apoptoze te hormonska i imunološka disrupcija su mogući mehanizmi kojima kemijske tvari djeluju štetno na funkciju ovarija, no potrebna su daljnja istraživanja.

Određeni polimorfizmi gena za FSH receptor mogu biti odgovorni za smanjenu folikulogenezu i ovarijsku rezervu pa prema tome i za neplodnost (21).

Nakon različitih kirurških zahvata, kao što su podvezivanje i embolizacija uterine arterije te salpingektomija, posljedica može biti DOR. Prema pojedinim studijama (22, 23, 24) spomenuti kirurški zahvati ne utječu na veličinu ovarijske rezervu u ranom postoperativnom razdoblju, no dugoročne posljedice prekinutog ovarijskog dotoka krvi treba dalje istražiti.

Unatoč svim navedenim čimbenicima kao mogućim uzrocima za pojavu smanjene ovarijske rezerve, jedan dio žena ima nerazjašnjenu etiologiju suboptimalnog odgovora na ovarijsku stimulaciju te ih klasificiramo kao idiopatske slučajeve.

## **2.4. Procjena ovarijske rezerve**

Testovi za procjenu ovarijske rezerve posredno pokazuju kolika je rezerva jajnika, preko broja i kvalitete preostalih jajnih stanica. Primarni cilj ovih pretraga je otkriti žene sa smanjenom rezervom jajnika i potom prilagoditi način liječenja za svaku ženu kojoj je liječenje potrebno. Metode procjene ovarijske rezerve dijele se na statičke i dinamičke testove. Osim testova, važan dio čini i klinička procjena ovarijske rezerve, koja uključuje dob žene i obilježja menstrualnog ciklusa, a kao dodatna histološka metoda, provodi se biopsija jajnika. Pretrage se mogu izvoditi pojedinačno, ali tek svi rezultati zajedno daju potpunije informacije o reproduktivnom potencijalu žene.

### **2.4.1. Klinička procjena ovarijske rezerve**

#### **2.4.1.1. Dob**

Ovarijska rezerva se progresivno smanjuje s dobi žene. Fekundabilnost, u induciranim i prirodnim ciklusima, počinje padati u kasnim 20-im godinama s naglašenim padom u kasnim 30-ima (25). Dob je vrlo važan čimbenik koji određuje mogućnost začeća u žena koje imaju redovite menstruacijske cikluse (26). Međutim, kronološka dob, bez rezultata drugih testova za procjenu ovarijske rezerve, ima ograničenu vrijednost kao pokazatelj individualnog ovarijskog odgovora.

#### **2.4.1.2. Obilježja menstruacijskog ciklusa**

Normalan menstruacijski ciklus traje od 25 do 34 dana. Mogući razlog skraćenog trajanja ciklusa je DOR. U tom slučaju su menstruacijski ciklusi kraći zbog lošije kvalitete preostalih jajnih stanica te ubrzane folikularne faze ciklusa, kojom se nastoji održati dovoljna razina estrogena u organizmu. Uočeno je da žene sa kritično smanjenom ovarijskom rezervom mogu imati redovite menstruacijske cikluse, ali traju kraće od normalnog trajanja menstruacijskog ciklusa (27). Iz tog razloga se smatra da bi razina AMH u mladih žena, koje imaju kraće trajanje menstruacijskog ciklusa, mogla poslužiti kao metoda probira za otkrivanje pojave smanjene ovarijske rezerve.

### **2.4.2. Statička procjena ovarijske rezerve**

#### **2.4.2.1. Serumska razina FSH**

Folikulostimulirajući hormon (FSH) je gonadotropni hormon koji se proizvodi u gonadotropnim stanicama adenohipofize. Njegovo pulsatilno otpuštanje ovisno je o skokovitom oslobađanju GnRH i estradiola. Promjenom pulsacija GnRH mijenja se osjetljivost gonadotropnih stanica promjenom broja receptora. Povećavaju ju estrogeni i aktivin, a snižuju

inhibin i folistatin. FSH potiče rast folikula primarnim djelovanjem na granulosa-stanice unutar kojih potiče aromatizaciju i stvaranje estradiola ( $E_2$ ) (75).

Bazalna razina FSH mjeri se u serumu 2. ili 3. dan menstruacijskog ciklusa. Smanjena proizvodnja hormona jajnika, u prvome redu estradiola, negativnom povratnom spregom putem hipotalamus/hipofiza sustava povećava oslobađanje FSH. Porast serumske razine FSH je posljedica deplecije folikula i povezuje se s DOR (28). Granična vrijednost FSH je postavljena na 10 IU (29). U žena s pravilnim menstruacijskim ciklusima samo bi se vrlo visoke razine FSH mogle koristiti za procjenu suboptimalnog odgovora na ovarijsku stimulaciju. Starenje jajnika započinje nekoliko godina prije zabilježenog porasta razine FSH, stoga normalna razina ne isključuje postojanje DOR (30).

Iz razloga što postoje diurnalne, intra- i intercikličke varijacije razine FSH (28), mjerenje njegove razine se kombinira s drugim testovima za procjenu ovarijske rezerve, koji mu povećavaju specifičnost i osjetljivost.

#### **2.4.2.2. Serumska razina estradiola**

Tijekom reproduktivnog razdoblja, većina estradiola se proizvodi u granulosa stanicama ovarija aromatizacijom iz androstendiona. Jedan dio nastaje perifernom pretvorbom testosterona u adipocitima, a manji dio se sintetizira u kori nadbubrežne žlijezde, mozgu i određenim endotelnim stanicama.

Mjerenje bazalne razine estradiola od 2.-4. dana menstruacijskog ciklusa pokazuje značajnu inter- i intracikličku varijabilnost stoga umanjuje njegovu vrijednost u procjeni ovarijske rezerve. Reproductivno starenje prati rani porast koncentracije  $E_2$ , koji povratnom spregom inhibira oslobađanje i smanjuje razine otprije povišenog FSH te može dovesti do netočne interpretacije rezultata testova. Visoka bazalna razina  $E_2$  uz normalnu razinu FSH ( $>60$ - $80$  pg/ml) povezuje se sa suboptimalnim odgovorom na ovarijsku stimulaciju, manjom stopom

začeca i većom učestalošću neuspjeha IVF postupka (31). Serumska razina estradiola sama po sebi nije dovoljna za predikciju ishoda metoda potpomognute oplodnje ili za procjenu ovarijske rezerve. Štoviše, razina E<sub>2</sub> trebala bi se mjeriti isključivo u kombinaciji s mjerenjem serumske razine FSH jer omogućuje točniju interpretaciju rezultata i posljedično bolje planiranje budućih terapijskih postupaka.

#### **2.4.2.3. Anti-Müllerov hormon (AMH)**

AMH je glikoprotein i član TGF- $\beta$  obitelji čimbenika rasta. Proizvodi se u granulosa stanicama preantralnih i malih antralnih folikula te je njegova koncentracija u serumu proporcionalna broju rastućih folikula. Inhibira "*regrutaciju*" primordijalnih folikula (32), a Visser i Themmen (33) su prikazali njegovu ulogu pri selekciji dominantnog folikula u folikularnoj fazi menstruacijskog ciklusa.

Prosječna dob u kojoj vrijednosti serumske razine AMH dosežu vrhunac je 25 godina, nakon čega padaju do gotovo nemjerljive razine nekoliko godina prije pojave menopauze. Njegova vrijednost korelira s ovarijском rezervom, mogućim odgovorima na ovarijsku stimulaciju i pouzdano predviđa dob pojave menopauze. Vrijednosti AMH ostaju relativno konstantne tijekom i između menstruacijskih ciklusa (28). Sowers (34) je opisao 2 različita obrasca intracikličkih promjena vrijednosti AMH. "Mlađi ovarij" se povezuje s višim razinama AMH i značajnim oscilacijama njegove vrijednosti. Nasuprot tome, starenje jajnika prate niske razine AMH, kraće trajanje menstruacijskog ciklusa i vrlo mala intraciklička varijabilnost, što ukazuje na moguću smanjenu ovarijsku rezervu. Razina AMH je vrlo dobar prediktor moguće pojave ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma (35), ali po Talu (36) nije prikladan test za predviđanje uspješnog ishoda prilikom uporabe metoda asistiranе reprodukcije. La Marca (35) je uočio da je razina AMH bolji marker za procjenu ovarijskog odgovora od dobi, razine FSH, estradiola i inhibina B te da je jednako važan test kao i broj antralnih folikula (AFC). AMH je trenutno najbolji marker za procjenu ovarijske rezerve u brojnim kliničkim stanjima, kao što su liječenje



neplodnosti, predviđanje trajanja reproduktivnog razdoblja, otkrivanje sindroma policističnih jajnika, liječenje gonadotoksičnim lijekovima i operacije jajnika. Također, njegove razine mogu poslužiti za planiranje i određivanje individualne terapije tijekom ovarijske stimulacije da bi se povećala korisnost i sigurnost IVF postupaka.

#### **2.4.2.4. Inhibin B**

Inhibin B je heterodimerni glikoprotein koji se oslobađa iz granuloza stanica, a vršne koncentracije postiže tijekom folikularne faze. Njegove razine rastu pod utjecajem GnRH i FSH stoga pokazuje intracikličku varijabilnost, kao i intercikličke oscilacije. Većina studija je pokazala da razina inhibina B ima minimalnu vrijednost u procjeni ovarijske rezerve i zato se rutinski ne upotrebljava (28).

#### **2.4.2.5. Broj antralnih folikula (Antral follicle count – AFC)**

AFC je zbroj antralnih folikula promjera 2-10 mm na oba jajnika koji se mjeri pomoću transvaginalnog ultrazvuka u ranoj folikularnoj fazi (2.-4.dan). Izravni je pokazatelj ovarijske rezerve i može pomoći u procjeni odgovora jajnika na stimulaciju ovulacije i vjerojatnosti za uspjeh IVF postupka. Nizak AFC (3-10 antralnih folikula) se povezuje sa smanjenim odgovorom na stimulacijski protokol i smanjenom stopom začeća. Test ima visoku specifičnost (64-98%), ali niska osjetljivost (7-34%) umanjuje njegovu korisnost u kliničkoj praksi (28). Iz razloga što se prilikom brojenja u zbroj ubrajaju i atretični folikuli jednake veličine, AFC precjenjuje stvarni broj FSH-osjetljivih folikula i ovarijske rezerve (37). Iako AFC pokazuje intercikličke oscilacije i njegova vrijednost ovisi o izvedbi testa, uz AMH i dob žene predstavlja precizan test za procjenu ovarijske rezerve.

#### **2.4.2.6. Volumen i vaskularizacija ovarija**

Volumen ovarija se izračunava mjerenjem oba jajnika u tri ravnine te korištenjem formule za volumen elipsoidnog tijela ( $D1 \times D2 \times D3 \times 0,52$ ). Test ima limitiranu korisnost jer se ne može

upotrijebiti za predviđanje trudnoće i nije prikladan za bolesnice sa sindromom policističnih jajnika, endometriomom ili velikim cistama jajnika. Prema rezultatima meta-analize (38) volumen jajnika manji od 3cm<sup>3</sup> ima visoku specifičnost (92%) za predviđanje niske stope začeća i uspješnosti IVF postupka.

U obzir su uzeti i rezultati istraživanja o utjecaju vaskularizacije ovarijske strome na ishode IVF postupka, no zaključeno je da test ima nejasnu vrijednost (38). Vaskularizacija ovarija se ne bi trebala koristiti ni kao kriterij uključivanja neplodnih parova u programe liječenja metodama potpomognute oplodnje niti za donošenje zaključaka o mogućim ishodima liječenja.

### **2.4.3. Dinamička procjena ovarijske rezerve**

#### **2.4.3.1. Provokacijski test klomifen citratom (CCCT)**

Provokacijski test klomifen citratom (CCCT) uključuje mjerenje razine FSH prije (3.dan ciklusa) i poslije (10.dan ciklusa) terapije klomifen citratom (100 mg/dan, 5.-9.dan). Klomifen citrat će u žena koje imaju smanjenu ovarijsku rezervu uspjeti *regrutirati* manji broj folikula. Iz tog razloga će se oslobađati manje inhibina B i estradiola te će njihov inhibicijski utjecaj na izlučivanje FSH biti manji pa će i vrijednosti FSH 10. dan ciklusa biti više od očekivanih. Stimulirane razine FSH imaju veću osjetljivost, ali manju osjetljivost od bazalne razine FSH. Zaključno, preferira se mjerenje bazalne razine FSH jer je CCCT skuplji, invazivniji test koji zahtjeva više vremena i prate ga moguće nuspojave, no unatoč tome koristi se kako bi se povećala osjetljivost mjerenja bazalne razine FSH (39).

#### **2.4.3.2. Egzogeni FSH test ovarijske rezerve (EFORT)**

Egzogeni FSH test ovarijske rezerve (EFORT) se temelji na porastu razine E<sub>2</sub> i inhibina B 24 sata nakon stimulacije rekombinantnim FSH (r-FSH), koji se daje u dozi od 300 IU 3. dan ciklusa. Promjena bazalne razine FSH i porast E<sub>2</sub> (iznad 30 pg/ml) mogu poslužiti za procjenu ovarijske rezerve ili suboptimalnog odgovora na stimulaciju ovulacije. Unatoč tome, autori ne

preporučuju izoliranu uporabu EFORT-a za predviđanje mogućeg hiperstimulacijskog odgovora jer ima mnogo lažno pozitivnih rezultata (40).

#### **2.4.3.3. Stimulacijski test GnRH agonistima (GAST)**

Stimulacijski test GnRH agonistima (GAST) uključuje evaluaciju promjena razina E<sub>2</sub> 2. i 3. dan ciklusa nakon supkutane primjene GnRH agonista (1 mg leuprolid acetata). Porast serumske razine E<sub>2</sub> nakon primjene GnRH agonista smatra se dobrim indikatorom ovarijske funkcije (28). Unatoč tome, rijetko se koristi kao i drugi dinamički testovi za procjenu ovarijske rezerve.

#### **2.4.4. Biopsija jajnika**

Biopsijom ovarija je primijećeno da se gustoća folikula smanjuje s dobi žene i povezana je s volumenom jajnika u žena starijih od 35 godina. Raspodjela folikula nije jednaka u svim dijelovima jajnika stoga biopsija ne mora predstavljati stvarnu gustoću folikula. Iz razloga što invazivna biopsija jajnika ne povećava vrijednost neinvazivnih testova, ne koristi se kao dodatna metoda za procjenu ovarijske rezerve (30).

### **3. Indukcija ovulacije u žena sa smanjenom ovarijskom rezervom**

#### **3.1. Menstruacijski ciklus i ovulacija**

Folikularna faza menstruacijskog ciklusa čini prvih 14 dana i počinje prvim danom menstruacije, a završava ovulacijom. Folikulogeneza počinje u kasnoj luteinskoj fazi prethodnog ciklusa. Tada propada žuto tijelo i opada proizvodnja progesterona, estradiola i inhibina A. Time je prekinuto inhibicijsko djelovanje hormona žutog tijela na gonadotropine. Zato dva dana prije menstruacije počinje porast FSH čije oslobađanje raste sve do sredine folikularne faze. Porastom FSH i pojačanom pulsatilnošću LH odabire se za novu folikulogenezu 20 do 30 malih antralnih folikula koji su pobuđeni iz latentne faze. Sedmi dan folikularne faze počinje daljnja selekcija folikula i odabire se jedan dominantni folikul. Temelj mehanizma selekcija – dominacija je nagli pad proizvodnje aktivina i porast proizvodnje inhibina. Samo jedan, dominantni folikul, imat će dovoljnu aktivnost RFSH i aromataze s čime će sve veću količinu lokalnih androgena pretvoriti u estradiol. Taj folikul je ostvario i LH receptore, a inhibin i dalje raste. U posljednjih 4 do 5 dana razvoja dominantni folikul se naziva preovulacijski folikul. U njemu se brzo umnažaju granulosa-stanice i raste aktivnost aromataze. To su razlozi za brzi porast estradiola u krvotoku koji doseže vršak 24 do 36 sati prije ovulacije. Počinje luteinizacija granulosa-stanica i početna proizvodnja progesterona ( $P_4$ ). Visoka proizvodnja estradiola se centralno prepoznaje kao mehanizam pozitivne povratne sprege na oslobađanje GnRH, te FSH i LH. Porast proizvodnje  $P_4$  treba početi u drugom danu prije ovulacije i trajati svega 10 sati da bi sinergistički pojačao stimulaciju hipofize. Usmjeravanjem steroidogeneze prema progesteronu naglo pada razina estradiola. Folikulo-luteinskom tranzicijom naglo raste razina  $P_4$ , koji će za 44 do 48 sati zaustaviti skok LH. Početak naglog skoka LH istodoban je s postizanjem najviše vrijednosti  $E_2$ . Od početka LH skoka za 36 do 40 sati nastupa ovulacija. Nakon izbacivanja jajne stanice i kumulusa iz folikula stvara se žuto tijelo i započinje luteinska faza menstruacijskog ciklusa (75).

### 3.2. Terapijske mogućnosti u žena s DOR-om

Temelj indukcije višestruke folikulogeneze je povišenje jačine poticaja jajnika za 5 do 15 %. Na taj način će 5 do 10, u skupini od dvadesetak folikula koji rastu početkom svakog ciklusa, biti spašeno od atrezije. Od njih će 2/3 dati kvalitetnu jajnu stanicu (75). Osmišljeni su različiti terapijski protokoli za žene s DOR-om koje su "*poor responders*" (PR). Uključuju uporabu visokih doza gonadotropina, GnRH agonista, GnRH antagonista, prirodne i modificirane cikluse, niske doze hCG-a te letrozol.

Kao adjuvanti dodaju se androgeni, estradiol u lutealnoj fazi, aspirin, hormon rasta, melatonin, rekombinantni LH. Od drugih mogućnosti postoje akumulacija oocita, dvostruka stimulacija i donacija jajnih stanica.

Noviji pristupi, koji zahtijevaju dodatna istraživanja, navode mogućnost transplantacije jajnika, prijenosa mitohondrija i dobivanje oocita iz matičnih stanica (28).

#### 3.2.1. Visoke doze gonadotropina (GN)

FSH i LH komercijalno su dostupni u nekoliko oblika. Prvi komercijalni gonadotropinski proizvod ekstrahiran je iz mokraće žena u postmenopauzi. Taj pročišćeni ekstrakt FSH i LH poznat je kao menotropin ili humani menopauzalni gonadotropin (hMG). Tri su dostupna oblika FSH. Pročišćeni pripravak humanog FSH ekstrahiran iz urina žena u postmenopauzi je urofolitropin. Dostupna su i dva rekombinantna oblika FSH (rFSH), folitropin alfa i folitropin beta. Od 2004. godine u primjeni je lutropin alfa, rekombinantni humani LH. Odobren je samo za primjenu u kombinaciji s folitropinom alfa u žena s izraženom deficijencijom LH. Većina PR protokola uobičajeno obuhvaća visoke početne doze GN (300-450 IU/dan).

Prema Van Hooffu i suradnicima (41) uporaba visokih doza može smanjiti kvalitetu jajnih stanica. Retrospektivnom analizom ustanovljeno je da su dnevna i ukupna doza gonadotropina

u negativnoj korelaciji s brojem kvalitetnih oocita u jajnicima te stopama implantacije, kliničke trudnoće i rađanja živorođene djece (42).

U preglednom radu (43), koji je objavio CCE (Centre for Clinical Effectiveness), nije utvrđena prednost primjene ukupne doze GN veće od 3000 IU u jednom ciklusu. Osim navedenog, vrlo jaka stimulacija ima štetan učinak na endokrinološki okoliš u lutealnoj fazi ciklusa te posljedično receptivnost endometrija (44).

### **3.2.2. Rekombinantni humani FSH (r-hFSH)**

U MEnTOR studiji (45) se spominju dva FSH protokola. Kronični LD (CLD) "*step-up*" protokol je razvijen kako bi se u OI koristila najmanja moguća djelotvorna doza. Klasični CLD protokol počinje davanjem niskih dnevnih doza tijekom 14 dana, a nakon toga se doze blago povećavaju u intervalima od 7 dana do potaknutog razvoja folikula. U LD protokolu, početna niska doza r-hFSH daje se samo 7 dana prije postupnog povećavanja doze. Rezultati pokazuju da CLD i LD protokoli imaju jednaku djelotvornost i sigurnost u OI, iako je CLD protokol sigurniji za pacijente koji imaju veći rizik za razvoj multiplih folikula.

Unatoč tome što je monoterapija r-hFSH u kasnoj lutealnoj fazi bila potencijalno obećavajuća, Rombauts i suradnici (46) su utvrdili da takav pristup rezultira manjim stopama začeća i uspješnošću OI, iako je sazrijevanje folikula bilo postignuto prije. Ne postoje valjani dokazi da uporaba r-hFSH daje bolje rezultate u PR te su potrebni veći randomizirani pokusi.

### **3.2.3. Rekombinantni humani LH (r-hLH)**

Administracija r-hLH u ranoj fazi folikulogeneze, na početku stimulacijskog protokola, ima pozitivne učinke na sazrijevanje i kvalitetu oocita te broj prenesenih embrija (47).

Prema podacima iz meta-analize (48), koja je uključivala 43 studije i 6443 ispitanika, stopa začeća je bila 30% veća u PR koje su primale r-hLH i r-hFSH u odnosu na monoterapiju s r-hFSH. Zaključno, kombinacija r-hLH i r-hFSH može biti od velike koristi u žena s DOR-om.

### 3.2.4. GnRH agonisti (GnRH-a)

Kandidati za primjenu GnRH-a su žene sa slabim odgovorom na hMG stimulaciju, odnosno nedovoljnim brojem rastućih folikula i vršnim koncentracijama E<sub>2</sub> ispod 300 pg/mL (47). S obzirom na duljinu primjene postoje tri kategorije protokola za OI s GnRH-a i hMG ili rFSH - dugi, kratki i ultra-kratki protokol, no pokazalo se da ni jedan od njih nije u potpunosti djelotvoran za PR.

Različite terapijske mogućnosti uključuju:

- 1) Kratke, ultra-kratke, mini i mikro "*dose flare up*" protokole kojima se skraćuje vrijeme trajanja supresije
- 2) Zaustavljanje ili smanjivanje primjene GnRHa nakon pituitarne supresije.

#### 3.2.4.1. "*Luteal onset*" protokol

Ovaj protokol karakterizira primjena niskih doza GnRHa u sredini lutealne faze ciklusa sa završetkom primjene neposredno nakon ili u vrijeme menstruacije uz visoke doze GN-a. Tako se postiže inhibicijski učinak GnRHa na njihove ovarijske receptore što rezultira stimulacijom ovarija i povećanjem njegovog odgovora (47).

Iako se u literaturi spominje da je primjena ovog protokola korisna, Ashrafi i suradnici (49) su dokazali da primjena GnRH-a nema prednosti u usporedbi sa starijim protokolima, koji uključuju klomifen citrat i hMG ili hMG monoterapiju.

Alternativna opcija je smanjivanje doze GnRHa tijekom lutealne faze jer se na taj način ne postiže potpuna inhibicija ovarijskog odgovora na egzogene GN-e. U prospektivnoj studiji (50) doza GnRHa je smanjena na polovicu u trenutku početka stimulacije GN-ima. Na taj način je ukupna doza GN-a bila manja, stimulacija je bila brža s većim brojem oocita, boljom kvalitetom prikupljenih embrija i većom stopom začeća.

#### 3.2.4.2. "Stop" protokol

U "Stop" GnRHa protokolu se prekida primjena GnRHa nakon postizanja odgovarajuće supresije hipofize te se nastavlja stimulacija s hMG ili rFSH. Nije zabilježen statistički značajan porast stope začeća prilikom primjene "stop" protokola. Međutim, administracija niskih doza GnRHa u sredini lutealne faze te prekid primjene s pojavom menstruacije, daje obećavajuće rezultate (47).

#### 3.2.4.3. "Flare" protokol

Koncept "flare" protokola je dodavanje GnRHa gonadotropinima da bi se smanjila pretjerana ovarijska supresija. Katayama i suradnici (51) su primijetili više stope začeća, smanjene stope pobačaja i potrebne su manje doze gonadotropina za OI. Slične rezultate su dobili Garcia i suradnici (52). Unatoč tome, u većini novijih studija (53, 54) nije se pronašlo poboljšanje ishoda IVF postupka u žena koje su PR.

"Microdose flare" je inačica "flare" protokola u kojem je doza GnRHa manja (25-50 $\mu$ g), a prethodi mu primjena oralne hormonske kontracepcije ili progesterona. Iako je imao dobre rezultate u žena s normalnom ovarijskom rezervom, nije pokazao značajan napredak u žena koje su PR (55).

#### 3.2.5. GnRH antagonisti (GnRHant)

Primjena GnRHant od sredine kasne folikularne faze je prihvatljivija pacijentima i smanjuje se vrijeme trajanja stimulacije gonadotropinima. Budući da potencira endogeni porast FSH, manja je potreba za GN-ima, kraće je trajanje stimulacijskih protokola s manje hipoestrogenih nuspojava i veća je stopa uspjeha. Meta-analizom 12 različitih studija (56) uočeno je da su trajanje stimulacijskog razdoblja i potrebne GN doze u protokolima bili značajno niži pri primjeni GnRHant u odnosu na duge GnRHa protokole. No unatoč tome, pronađena je manja debljina endometrija, razina E<sub>2</sub> ( na dan administracije hCG-a) i broj raspoloživih oocita (56).



Posebna se važnost prirođaje novom korifolitropinu  $\alpha$  koji podržava skupinu "*regrutiranih*" folikula do 7 dana. Uzrokuje brzi porast serumske razine FSH, što rezultira jačom stimulacijom malih antralnih folikula tijekom rane folikularne faze i smanjuje potrebu za svakodnevnim injekcijama (57). Retrospektivna studija među ženama koje su PR daje ohrabrujuće rezultate primjene korifolitropina  $\alpha$  u kombinaciji s hMG-om u GnRHant protokolima (58).

### 3.2.6. Letrozol i klomifen citrat "*co-treatment*"

Yang i suradnici (59) su proveli istraživanje na 220 žena koje su PR te usporedili korist primjene različitih doza letrozola u kombinaciji s GN-ima i visokih doza GN-a u antagonističkim protokolima. Ispitanike su podijelili u 3 skupine. Skupina 1 je dobila 5 mg letrozola tijekom 5 dana, čija se primjena preklapa s ciklusima primjene gonadotropina. U skupini 2 primijenjeno je 7,5 mg letrozola kroz 3 dana zajedno s GN-ima, a skupina 3 je tretirana visokim dozama GN-a. Potrebna doza GN-a je bila niža u skupinama koje su primale letrozol, ali su stopa začeća i živorođene novorođenčadi bile podjednake. Skupina 1 je imala značajno veći porast LH (na dan primjene hCG-a) u usporedbi s drugima, a u skupini 2 su pronađeni bolji ishodi stimulacijskog protokola i manje neodgovarajućih skokova LH.

U drugom istraživanju (60) je uspoređena, na PR-ima, primjena standardnog agonist-antagonist protokola (visoke doze GN-a,  $\geq 300$  IJ/dan) u odnosu na minimalni stimulacijski protokol (150 IJ/dan) u kombinaciji s letrozolom tijekom kratkog antagonističkog protokola. Provedba minimalnog stimulacijskog IVF protokola je rezultirala višim stopama začeća i ujedno je ekonomičnija u odnosu na visoke doze GN-a. Budući da je samo u jednom protokolu primijenjen letrozol, nije razjašnjeno da li su bolji rezultati minimalnog protokola posljedica primjene letrozola ili nižih doza gonadotropina.

Oktem i suradnici (61) su u retrospektivnom konohortnom istraživanju usporedili primjenu klomifen citrata i letrozola s hMG-om u GnRH-antagonističkim protokolima u žena koje imaju

vrlo lošu prognozu s obzirom na prethodno neuspjele IVF postupke. Protokol koji uključuje primjenu klomifen citrata rezultirao je većim prosječnim razinama E<sub>2</sub> na dan hCG injekcije te manjom potrebom za visokim dozama GN-a. Osim toga, debljina endometrija i stope začeća i rađanja živoga djeteta su također bile veće nego u protokolu koji uključuje letrozol. Zaključilo se da PR, koje imaju vrlo slab odgovor ovarija na induciranu ovulaciju, mogu imati korist od primjene klomifen citrata s hMG-om u GnRH antagonističkom protokolu unatoč prethodno visokim stopama neuspjelih IVF postupaka.

### **3.2.7. Minimalna stimulacija**

U multicentričnoj studiji (62) napravljena je usporedba minimalnog i konvencionalnog stimulacijskog protokola u žena koje su PR. Stopa začeća je bila 13,6 % u konvencionalnom i 12,8% u minimalnom stimulacijskom protokolu. Iako je stopa bila viša u konvencionalnom protokolu, trajanje stimulacije i potrebne doze GN-a su bile niže u drugoj skupini. U studiji je zaključeno da su visoke doze gonadotropina nepotrebne u žena koje već imaju slab odgovor na ovarijsku stimulaciju. Osim toga, uočeno je da minimalni stimulacijski protokol s klomifen citratom daje vrlo slične rezultate IVF postupka kao i konvencionalni protokol (63).

### **3.2.8. Adjuvanti**

#### **3.2.8.1. Dehidroepiandrosteron (DHEA) i testosteron**

Dehidroepiandrosteron (DHEA) i testosteron su steroidni hormoni koji povećavaju stimulacijski učinak gonadotropina na folikule jajnika što rezultira većim brojem raspoloživih jajnih stanica i stopama začeća. Androgeni također povećavaju ekspresiju FSH receptora u granulosa stanicama. Sustavnim pregledom literature iz Cochrane baze podataka zaključeno je da prethodna primjena DHEA rezultira većim stopama začeća i rađanja živoga djeteta u odnosu na placebo ili izostanak primjene DHEA, s omjerom šansi (OR) od 1,88 i 95%-tnim intervalom pouzdanosti (CI). Razlika u stopama pobačaja nije pronađena. Slične rezultate daje i primjena

testosterona s omjerom šansi od 2,60 i 95%-tnim CI. Nakon primjene DHEA, izglednost za postizanje trudnoće ili rađanja živog djeteta raste s 12% na 15-26%. Primjena testosterona također rezultira povećanjem izglednosti s 8% na 10-32%. Zaključno, u žena koje su PR i podvrgavaju se IVF postupcima, primjena DHEA i testosterona je povezana s boljim stopama rađanja živog djeteta, iako treba napomenuti da kvaliteta dokaza nije vrlo visoka nego umjerena (64).

### **3.2.8.2. Estrogen "*priming*"**

Estrogen "*priming*" u lutealnoj fazi menstruacijskog ciklusa s ili bez primjene GnRH antagonista povećava stopu uspješnosti IVF postupka i izglednost pojave kliničke trudnoće. Smatra se da pospješuje folikularnu usklađenost. Unatoč tome, potrebna su daljnja istraživanja da bi se odredila uloga estrogen "*priming*"-a (65).

### **3.2.8.3. Hormon rasta (Growth hormone – GH)**

Smatra se da hormon rasta (GH) modulira djelovanje FSH na granulosa stanice jajnika te povećava lokalnu proizvodnju IGF-1 (66). Meta-analizom 11 randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa na 633 ispitanika pronađena je značajna korist od primjene GH-a. U izloženoj skupini otkrivene su veće stope klinički potvrđenih trudnoća i živorođene djece, kvalitetnija ovarijska rezerva i više razine E<sub>2</sub> na dan primjene hCG injekcije (67). Potrebna je provedba multicentričnog, randomiziranog kontroliranog kliničkog pokusa da bi se utvrdila djelotvornost i sigurnost primjene GH-a u žena koje imaju DOR.

### **3.2.8.4. Melatonin**

Melatonin je hormon epifize koji sudjeluje u regulaciji fizioloških reproduktivnih procesa te uklanjanju slobodnih radikala. Proučavalo se dodavanje melatonina u terapijski protokol kod žena koje imaju DOR i PCOS u svrhu otkrivanja boljih ishoda IVF postupaka. Razina E<sub>2</sub>, broj zrelih oocita i kvalitetnih embrija su bili viši u žena koje su primale melatonin. Međutim,

uspoređujući skupine izloženih ispitanika i kontrola, nije pronađena značajna razlika u drugim pokazateljima uspješnosti IVF postupaka (68).

#### **3.2.8.5. Aspirin**

Smatra se da dobar ovarijski protok krvi pospješuje dostavu gonadotropina za folikulogenezu, a loš se krvotok povezuje sa DOR-om (69). Uporaba aspirina u IVF postupcima je još uvijek kontroverzna tema. Ne preporučuje se njegova rutinska primjena u metodama potpomognute oplodnje jer se u meta-analizi iz 2007.godine (70) pokazalo da ne utječe na stopu začeća.

#### **3.2.9. Akumulacija oocita**

Vitifikacija je moderna tehnika kriokonzervacije i koristi se za prikupljanje oocita iz različitih stimulacijskih ciklusa u svrhu postizanja slične situacije kao u žena s normalnom ovarijskom rezervom. Uporabom vitifikacije za akumulaciju oocita prije provođenja inseminacije postižu se usporedivi rezultati u žena koje su PR. Moguće je postići veću stopu živorođene djece po pacijentu i smanjiti stopu neuspjelih trudnoća (71).

#### **3.2.10. Donacija oocita**

Donacija oocita je posljednja učinkovita opcija za žene sa smanjenom ovarijskom rezervom i suboptimalnim odgovorom na ovarijsku stimulaciju. Iako su stope začeća tijekom primjene doniranih oocita skoro podjednake onima koje postižu žene s normalnim ovarijskim odgovorom, odluku o njihovoj primjeni je često teško donijeti. Osim toga, mogućnost donacije oocita, provedba postupka i odgovarajuća razina stručne pomoći nisu dostupni u svim zemljama svijeta (28).

#### **3.2.11. Noviji pristupi**

Noviji pristupi, koji zahtijevaju daljnja istraživanja, uključuju transplantaciju jajnika, prijenos mitohondrija i proizvodnju oocita iz matičnih stanica (72, 73). U zadnje vrijeme spominje se

mogućnost ponovnog postizanja plodnosti u žena sa smanjenom ovarijskom rezervom. Na temelju obilježja germinativnih matičnih stanica u ovarijima odraslih miševa, pokušavaju se izolirati mitotičke germinativne stanice iz odraslih ljudskih ovarija (74). Virant – Klun i suradnici (74) su probali izolirati matične jajne stanice koristeći površinski epitel ovarija u žena koje nemaju oocita i folikula. Kultivirali su dobivene epitelne stanice i razvili matične stanice odraslih koje nalikuju embrionalnim matičnim stanicama. Iz stanica koje nalikuju oocitama uspjeli su procesom partenogeneze razviti tvorbu s oblikom i strukturom blastociste. Provode se istraživanja razvoja umjetnih gameta iz diploidnih somatskih stanica. Budući da somatske stanice ne mogu efikasno smanjiti broj kromosoma kao što to mogu germinativne, visoka je učestalost kromosomskih abnormalnosti. Ostaje sporno da li je ovakav pristup realističan u liječenju žena sa smanjenom ovarijskom rezervom stoga su potrebna buduća istraživanja.

#### **4. Zaključak**

Usprkos velikom broju istraživanja vezanih uz smanjenu ovarijsku rezervu i suboptimalan odgovor ovarija u induciranim ciklusima, još uvijek ne postoje standardizirani i rutinski terapijski protokoli. Postoji čitav niz terapijskih mogućnosti i protokola kojima se nastoji postići zadovoljavajuća stopa začeća i uspješnost IVF postupka, ali ni jedan od njih ne daje rezultate jednake onima koji se postižu u žena s normalnom ovarijskom rezervom. Žene sa smanjenom ovarijskom rezervom bi trebale biti primjereno i pravodobno informirane o mogućnostima postizanja začeća dokle god je to još moguće. Odgovarajuće liječničko savjetovanje i individualizirani protokoli su ključni za uspjeh metoda potpomognute oplodnje.

## **5. Zahvale**

Prije svega se zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc. Marini Šprem Goldštajn na ljubaznosti, suradnji i stručnom vodstvu tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim prijateljima i kolegama na vrijednim savjetima, pomoći i motivaciji tijekom studija.

Posebnu zahvalu dugujem svojim roditeljima i sestri na bezuvjetnoj potpori i podršci.

## 6. Popis literature

1. Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, et al. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update*. 2005;11(3):261–76.
2. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011; 9: 23. Published online 2011 Feb 7. doi: 10.1186/1477-7827-9-23
3. Sills ES, Alper MM, Walsh AP: Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009, 146(1):30-36
4. Wallace WH, Kelsey TW: Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One* 2010, 5(1):e8772.
5. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: Implications for forecasting menopause. *Hum Reprod*. 1992;7:1342–6. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1291557/>
6. Francesca Raffi, Mostafa Metwally, Saad Amer; The Impact of Excision of Ovarian Endometrioma on Ovarian Reserve: A Systematic Review and Meta-Analysis, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 97, Issue 9, 1 September 2012, Pages 3146–3154, <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1558>
7. Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;215(5):589.e1-589.e6. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.05.029>
8. Brydøy M, Fosså SD, Dahl O, Bjørø T (2007). "Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors". *Acta Oncologica*. 46 (4): 480–9. doi:10.1080/02841860601166958. PMID 17497315
9. Clowse MEB, Copland SC, Hsieh T-C, et al. Oral Cyclophosphamide Therapy Diminishes Ovarian Reserve in Women with Granulomatosis with Polyangiitis. *Arthritis care & research*. 2011;63(12):1777-1781. doi:10.1002/acr.20605.
10. S. Morgan, R.A. Anderson, C. Gourley, W.H. Wallace, N. Spears; How do chemotherapeutic agents damage the ovary, *Human Reproduction Update*, Volume 18, Issue 5, 1 September 2012, Pages 525–535, <https://doi.org/10.1093/humupd/dms022>



11. Levine, J. M., Kelvin, J. F., Quinn, G. P. and Gracia, C. R. (2015), Infertility in reproductive-age female cancer survivors. *Cancer*, 121: 1532–1539, <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.29181>
12. Kronquist, K. E., Sherman, S. L., and Spector, E. B. (2008). Clinical significance of tri-nucleotide repeats in Fragile X testing: a clarification of american college of medical genetics guidelines. *Genet. Med.* 10, 845–847. doi: 10.1097/GIM.0b013e31818b0c8a
13. Rohr, J., Allen, E. G., Charen, K., Giles, J., He, W., Dominguez, C., et al. (2008). Anti-Mullerian hormone indicates early ovarian decline in fragile X mental retardation (FMR1) premutation carriers: a preliminary study. *Hum. Reprod.* 23, 1220–1225. doi: 10.1093/humrep/den050
14. Baron, John A. et al. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, Volume 162, February 1990, Issue 2 , 502 – 514, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90420-C](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(90)90420-C)
15. A. Kinney, J. Kline, A. Kelly, M.L. Reuss, B. Levin; Smoking, alcohol and caffeine in relation to ovarian age during the reproductive years, *Human Reproduction*, Volume 22, Issue 4, 1 April 2007, Pages 1175–1185, <https://doi.org/10.1093/humrep/del496>
16. Hawkins Bressler, Leah et al. Alcohol, cigarette smoking, and ovarian reserve in reproductive-age African-American women, *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, Volume 215, Issue 6 , December 2016, 758.e1 - 758.e9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.012>
17. Ulug P, Oner G, Kasap B, Akbas EM, Ozcicek F. Evaluation of ovarian reserve tests in women with systemic lupus erythematosus. *Am J Reprod Immunol.* 2014; Volume 72, Issue 1, 85–88, <http://dx.doi.org/10.1111/aji.12249>
18. Henes, Melanie et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels, *Rheumatology*, Volume 54, Issue 9, 1 September 2015, 1709–1712, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev124>
19. Tuten, Abdullah et al. Evaluation of ovarian reserve in Hashimoto's thyroiditis, *Gynecological Endocrinology*, Volume 30, Issue 10, Jun 2014, 708-711, <http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2014.926324>

20. Sharara, F. I., Seifer, D. B., & Flaws, J. A. (1998). Environmental toxicants and female reproduction. *Fertility and Sterility*, 70(4), 613–622.  
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00253-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00253-2)
21. Ilgaz, N. S., Aydos, O. S. E., Karadag, A., Taspinar, M., Eryilmaz, O. G., & Sunguroglu, A. (2015). Impact of follicle-stimulating hormone receptor variants in female infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 32(11), 1659–1668.  
<https://doi.org/10.1007/s10815-015-0572-5>
22. Ryu RK, Chrisman HB, Omary RA, et al. The vascular impact of uterine artery embolization: prospective sonographic assessment of ovarian arterial circulation. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12:1071–1074
23. Mohamed, A. A., Yosef, A. L. I. H., James, C., Khalaf, T., Bedaiwy, M. A. L. I., & Amer, S. A. L. I. K. S. (2017). Ovarian reserve after salpingectomy : a systematic review and meta-analysis, 96, 795–803. <https://doi.org/10.1111/aogs.13133>
24. Casamitjana, R. (n.d.). Effect of tubal sterilization on ovarian follicular reserve and function, 447–452. [https://doi.org/10.1067/S0002-9378\(03\)00487-3](https://doi.org/10.1067/S0002-9378(03)00487-3)
25. Wood JW. Fecundity and natural fertility in humans. *Oxf Rev Reprod Biol*. 1989;11:61–109. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2697833>
26. Padilla SL, Garcia JE. Effect of maternal age and number of in vitro fertilization procedures on pregnancy outcome. *Fertil Steril*. 1989;52:270–3.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2753174>
27. Guzel, Y., Aba, Y. A., Yakin, K., & Oktem, O. (2017). Menstrual cycle characteristics of young females with occult primary ovarian insufficiency at initial diagnosis and one-year follow-up with serum amh level and antral follicle count. *PLoS ONE*, 12(11), 20–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188334>
28. Rasool S, Shah D. Fertility with early reduction of ovarian reserve: the last straw that breaks the Camel's back. *Fertil Res Pract* [Internet]. 2017;3:15. Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/s40738-017-0041-1>
29. Kaur M, Arora M. Diminished ovarian reserve, causes, assessment and management. *Int J Infertil Fetal Med*. 2013;4(2):45–55.
30. Jirge P. Ovarian reserve tests. *J Hum Reprod Sci* [Internet]. 2011;4(3):108. Dostupno na: <http://www.jhrsonline.org/text.asp?2011/4/3/108/92283>
31. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol in IVF. *Fertil Steril*. 1995;64:1136–40.

32. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2014;20(3):370–85. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24430863>
33. Visser JA, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol*. 2005;234;81-86.
34. Sowers M, McConnel D, Gast K, Zheng H, Nan B, McCarthy JD, Randolph JF. Anti-Mullerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. *Fertil Steril*. 2010;94;1482-1486
35. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2009;16(2):113–30.
36. Tal R, Tal O, Serfer BJ, Seifer DB. Antimullerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2015;103;119-30.
37. Broekmans FJ, de Zeigler D, Howmes CM, Gonde A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count, practical recommendation for better standardization. *Fertil Steril*. 2010;94;1044-51.
38. Gibreel A, Maheshwari A, Bhattacharya S, Johnson NP. Ultrasound tests of ovarian reserve; A systematic review of accuracy in predicting fertility outcomes. Vol. 12, *Human Fertility*. 2009. p. 95–106.
39. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and non-pregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril*. 2006;86:807-818.
40. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Schoemaker J, Lambalk CB. The clomiphene citrate challenge test versus the exogenous follicle-stimulating hormone ovarian reserve test as a single test for identification of low responders and hyperresponders to in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2006;85:1714-22. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16650416>
41. Van Hooff MH, Alberda AT, Hussman GJ, Zeilmaker GH, Lerrentveld RA. Doubling the dose of human menopausal gonadotropin in course of IVF treatment cycle in poor responder: A randomized study. *Hum Reprod*. 1993;8(3):369-73.

42. Friedler S, Meltzer S, Saar-Ryss B, Rabinson J, Lazer T, Liberty G. An upper limit of gonadotropin dose in patients undergoing ART should be advocated. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(12):965–9.
43. Center for Clinical Effectiveness. In women labelled as poor responders to ovulation stimulation in an assisted reproduction program, is there evidence for the effectiveness of increasing the total dose of FSH above 3000 IU? *Cochrane Database Syst Rev* 2000; HTA-20030660
44. Macklon NS, Fauser BC. Impact of ovarian hyperstimulation on the luteal phase. *J Reprod Fertil Suppl*. 2000;55:101–8.
45. Serour GI, Aboulghar M, Al Bahar A, Hugues JN, Esmat K. Phase IV, open-label, randomized study of low-dose recombinant human follicle-stimulating hormone protocols for ovulation induction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12(1).
46. Rombauts L, Suikkari A, MacLachlan V, Trounson A, Healy D. Recruitment of follicles by recombinant human follicle-stimulating hormone commencing in the luteal phase of the ovarian cycle. *Fertil Steril* 1998;69:665–9.
47. Loutradis D, Drakakis P, Vomvolaki E, Antsaklis A. Different ovarian stimulation protocols for women with diminished ovarian reserve. In: *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2007. p. 597–611.
48. Leher P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Arriagada P, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: Systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12(1):17.
49. Ashrafi M, Ashtiani SK, Zafarani F, Samani RO, Eshрати B. Evaluation of ovulation induction protocols for poor responders undergoing assisted reproduction techniques. *Saudi Med J* 2005;26(4):593–6.
50. Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J, Dicker D, Shalev J, Ben Rafael Z. Minidose gonadotropin releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high FSH levels. *Fertil Steril* 1994;62:343–6.
51. Katayama K, Roesler M, Gunnarson G, Stehlik E, Jagusch S. Short-term use of gonadotropin-releasing hormone agonist (leuprolide) for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1988;5:332–7.

52. Garcia J, Padilla S, Bargati J, Baramki T. Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonists and human gonadotropins: a better alternative for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;53:302-5.
53. Surrey ES, Bower J, Hill DM, Ramsey J, Surrey MW. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999;69(3):419-24.
54. Toth TI, Awwad JT, Veeck LL, Jones HW Jr, Muasher SJ. Suppression and flare regimens of gonadotropin-releasing hormone agonist. Use in women with different basal gonadotropin values in an in vitro fertilization program. *J Reprod Med* 1996 May;41(5):321-326.
55. Al-Mizzen E, Sabatini L, Lower AM, Wilson CMY, Al-Shawaf T, Grudzinkas JG. Does pretreatment with progestogen or oral contraceptive pills in low responders followed by the GnRHa flare protocol improve the outcome of IVF-ET? *J Assist Reprod Genet* 2000;17(3):140-6.
56. Xiao J, Chang S, Chen S. The effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;100(6):1594-601.
57. Polyzos NP, Devos M, Humaidan P, et al. Corifollitropin alfa followed by r-FSH in a GnRH antagonist protocol for poor ovarian responders patients: An observational pilot study. *Fertil Steril*. 2013;99(22):422-6.
58. Polyzos NP, Devos M, Corona R, et al. Addition of highly purified HMG after corifollitropin alfa in an antagonist treated poor ovarian responders: A pilot study. *Hum Reprod*. 2013;28(5):1254-60.
59. Yang R, Li H, Li R, Liu P, Qiao JA. Comparison among different methods of letrozole combined with gonadotropins in an antagonist protocol and high dose gonadotropin ovarian stimulation antagonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Nov;294(5):1091-7.
60. Lazer T, Dar S, Shlush E, Al Kudmani BS, Quach K, Sojecki A, et al. Comparison of IVF Outcomes between Minimal Stimulation and High-Dose Stimulation for Patients with Poor Ovarian Reserve. *Int J Reprod Med [Internet]*. 2014;2014:1–5. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijrmed/2014/581451/>
61. Oktem M, Guler I, Erdem M, Erdem A, Bozkurt N, Karabacak O. Comparison of the effectiveness of clomiphene citrate versus letrozole in mild IVF in poor prognosis subfertile women with failed IVF cycles. *Int J Fertil Steril*. 2015;9(3):285–91.

62. Youssef MA, Van Wely M, Al-Inany H, Madani T, Jahangiri N, Khodabakhshi S, et al. A mild ovarian stimulation strategy in women with poor ovarian reserve undergoing IVF: A multicenter randomized non-inferiority trial. *Hum Reprod.* 2017;32(1):112–8.
63. Song D, Shi Y, Zhong Y, Meng Q, Hou S, Li H. Efficiency of mild ovarian stimulation with clomiphene on poor ovarian responders during IVF\ICSI procedures: a meta-analysis. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology.* 2016;204:36–43.
64. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Systematic Review.* 2015 Nov 26; (11):CD 009749
65. Reynolds KA, Omurtag KR, Jimenez PT, Rhee JS, Tuuli MG, Jungheim ES. Cycle cancellation and pregnancy after luteal estradiol priming in women defined as poor responders: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(11):2981–9.
66. Hsu CJ, Hammond JM. Concomitant effects of growth hormone on secretion of insulin like growth factor I and progesterone by cultural porcine granulose cells. *Endocrinology.* 1987;121(4):1343-8.
67. Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K, Tarlotzis C, Griesinger G. Addition of growth hormone to gonadotropin in ovarian stimulation of poor responders treated by IVF: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2009;15(6):613-22.
68. Jahromi BN, Sadeghi S, Alipour S, Parsanehzad ME, Alamdarloo SM. Effect of Melatonin on the outcome of ART cycles in women with DOR: A double blinded randomized clinical trial. *Iran J Med Sci.* 2017 Jan;42(1):73-8.
69. Battaglia C, Gena zzani AD, Regnani G, et al. Perifollicular Doppler flow and follicular fluid vascular, endothelial growth factor concentration in poor responders. *Fertil Steril.* 2000;74(4):809-12.
70. Gelbaya TA, Kyrgeou M, Li TC, Stern C, Nardo LG. Low-dose aspirin for IVF: A systematic review and meta-analysis. *Human. Reprod Update.* 2007;13(4):357-64.
71. Cobo A, Garrido N, Crespo J, Jox A, Pellicer A. Accumulation of oocytes: A new strategy for managing low – responder patients. *Reprod BioMed Online.* 2012 Apr;24(4):424-32.

72. Zou K, Yuan Z, Yang Z, et al. Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. *Nat Cell Biol.* 2009 May;11(5):631-6.
73. Virant-klun I, Zech N, Rozman P, et al. Putative stem cells with an embryonic character isolated from the ovarian surface epithelium of women with no naturally present follicles and oocytes. *Differentiation.* 2008 Oct;76(8):843-56.
74. Virant-klun I, Rozman P, Cvieticamin B, et al. Parthogenetic embryo-like structures in the human ovarian surface epithelium cell culture in post menopausal women with no naturally present follicles and oocytes. *Stem cell dev.* 2009 Jan-Feb;18(1):137-49.
75. Šimunić V. i sur., ur. *Ginekologija*. 2.izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.

## **7. Životopis**

Zovem se Dora Jelinek. Rođena sam 17. siječnja 1994. godine u Zagrebu gdje sam pohađala i završila osnovnu školu (OŠ Ljubljanka) te opću gimnaziju (X. gimnazija "Ivan Supek"). Upisala sam Medicinski fakultet u Rijeci 2012. godine. Ostvarila sam pravo prijelaza na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i izvršila prijelaz 2013. godine. Tijekom studiranja u Zagrebu bila sam 2 godine demonstrator na Katedri za patofiziologiju, a trenutno sam već drugu godinu demonstrator na Katedri za internu medicinu (Klinička propedeutika). Aktivno sam sudjelovala na studentskom kongresu CROSS 14 s poster prezentacijom prikaza slučaja te sam bila prvi i prezentirajući autor. Bila sam pasivan sudionik studentskog kongresa CROSS 13 i poslijediplomskog tečaja I. kategorije "Suvremeni principi rekonstrukcijske kirurgije glave i vrata" u KB Dubrava. Na šestoj godini studija pridružila sam se skupini "Bolničari" i radila na Sveučilišnim sportskim igrama u Zagrebu. Sudjelovala sam u trodnevnoj edukaciji "Pedijatrijska škola u Bistri" koju je organizirala Studentska sekcija za pedijatriju čiji sam aktivan član već 2 godine. Tijekom studija položila sam BLS i ILS tečaj pružanja prve pomoći. Aktivno se služim engleskim jezikom, a pasivno talijanskim i njemačkim u čitanju i govoru.